

REZULTATELE IMPLEMENTĂRII
VACCINULUI ROTAVIRAL
ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ion BÎRCĂ

Agencia Națională pentru Sănătate Publică

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).08)

Rezumat

Republica Moldova a fost una din primele țări cu venituri diferite din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății, care a introdus vaccinul împotriva rotavirusului (iulie 2012). Scopul propus a fost de a evalua impactul programului de vaccinare împotriva rotavirusului și de a estima eficacitatea vaccinului rotaviral. Supravegherea gastroenteritei cauzate de rotavirus a fost efectuată în două spitale din municipiul Chișinău începând cu septembrie 2009. Internările lunare cu rotavirus, în funcție de vârstă, au fost examinate înainte și după introducerea vaccinării împotriva rotavirusului, utilizând analize de biologie moleculară în serie de timp întrerupte. De asemenea, s-a efectuat un studiu caz-control pentru a evalua eficacitatea vaccinului, comparând pacienții cu cazuri de infecție cu rotavirus cu martorii care au test negativ. Acoperirea cu cel puțin o doză de vaccin a crescut de la 35% în primul an la 55% în al doilea an pentru copiii cu vârsta sub 1 an. Procentul de internări din cauza infecției cu rotavirus a scăzut semnificativ, de la 45% în perioada înainte de vaccinare la 25% după introducerea vaccinului. Reducerea ratei de infecții cu rotavirus a fost de 36% (interval de încredere [IC] 95%) în primul an și de 14% (reducere a ratei, 67%) în al doilea an după introducerea vaccinului, în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. Cele mai pronunțate reduceri au fost observate la copiii cu vârsta până la 1 an. Aceste reduceri semnificative ale gastroenteritei în rândul cohortelor vaccinate cu vârstă pentru vaccinare sugerează beneficii indirecte. Eficacitatea vaccinului în două doze a fost de 79% împotriva spitalizării cu rotavirusuri și 84% împotriva cazurilor cu manifestări moderate până la severe. Rezultate obținute indică în mod constant un impact profund asupra imunității directe și de grup al programului de vaccinare împotriva rotavirusului la copiii cu vârsta până la 5 ani. Există în continuare potențial pentru reducerea suplimentară a bolii.

Cuvinte-cheie: rotavirus, supraveghere, eficacitatea vaccinului

Summary

The results of rotavirus vaccine implementation in the Republic of Moldova

The Republic of Moldova was one of the first countries with different incomes in the European region of the World Health Organization to introduce the rotavirus vaccine (July 2012). Intended purpose to evaluate the impact of the rotavirus vaccination program and to estimate the effectiveness of the rotavirus vaccine. Surveillance of rotavirus gastroenteritis was carried out in 2 hospitals of the capital Chisinau since September 2009. Monthly age-related rotavirus admissions were examined before and after the introduction of rotavirus vaccination using interrupted time-series molecular biology analyses. We conducted a case-control study of vaccine efficacy by comparing patients with rotavirus case with test-negative participants. Coverage with at least 1 dose of

vaccine increased from 35% in the first year to 55% in the second year for children under 1 year of age. The percentage of positive admissions for rotavirus decreased from 45% in the post-vaccination period to 25%. Rate reduction of 36% (confidence interval [CI] 95%) in the first year and 14% (rate reduction, 67%) in the second year after vaccine introduction, among children under 5 years of age. The most pronounced reductions were among children up to 1 year old. These significant reductions in gastroenteritis among vaccinated cohorts with age for vaccination suggest indirect benefits. The effectiveness of the two-dose vaccine was 79% against hospitalization with rotaviruses and 84% against cases with moderate to severe manifestations. The results obtained consistently indicate the profound impact on the direct and group immunity of the rotavirus vaccination program in children up to 5 years of age. There remains the potential for further disease reduction.

Keywords: rotavirus, surveillance, vaccine effectiveness

Резюме

Результаты внедрения ротавирусной вакцины в Республике Молдова

Республика Молдова стала одной из первых стран с разным уровнем дохода в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения, которая внедрила ротавирусную вакцину (июль 2012 года). Предполагаемая цель заключалась в оценке воздействия программы ротавирусной вакцинации и определении эффективности ротавирусной вакцины. Наблюдение за ротавирусным гастроэнтеритом проводилось в двух больницах города Кишинев с сентября 2009 года. Ежемесячные случаи госпитализации с ротавирусной инфекцией у детей различных возрастов, изучались до и после введения ротавирусной вакцинации с использованием анализа молекулярной биологии с прерывистыми временными рядами. Также было проведено исследование эффективности вакцины с помощью метода "случай-контроль", путем сравнения пациентов с ротавирусным заболеванием с участниками, у которых результаты теста были отрицательными. Охват детей в возрасте до 1 года, получивших по крайней мере одну дозу вакцины, увеличился с 35% за первый год до 55% во второй год. Процент положительных случаев госпитализации на ротавирус снизился с 45% до 25% в поствакцинальный период. Отмечено снижение показателя на 36% (доверительный интервал [ДИ] 95%) в первый год и на 14% (снижение показателя на 67%) во второй год после введения вакцины среди детей в возрасте до 5 лет. Наиболее выраженные снижения показателей были среди детей в возрасте до 1 года. Это значительное снижение заболеваемости гастроэнтеритом среди вакцинированных групп с возрастом для вакцинации свидетельствует о косвенных пре-

имущества вакцинации. Эффективность двухдозной вакцины составила 79% против госпитализации с ротавирусами и 84% против случаев со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями. Полученные результаты последовательно указывают на глубокое влияние на прямой и групповой иммунитет благодаря программе ротавирусной вакцинации детей в возрасте до 5 лет. Сохраняется потенциал для дальнейшего снижения заболеваемости.

Ключевые слова: ротавирус, эпиднадзор, эффективность вакцины

Chiar dacă au fost obținute succese considerabile, boala diareică rămâne a patra cea mai frecventă cauză de mortalitate și a doua cea mai frecventă cauză de morbiditate la nivel global în rândul copiilor sub 5 ani. Rotaviruşii sunt asociați cu aproximativ o treime din toate cazurile de boli diareice severe la copiii cu vârsta de până la 5 ani, iar estimările recente arată că mortalitatea anuală asociată infecției rotavirale variază între 453 000 (în 2008) și 197 000 (în 2010) și 173 000 (în 2011) [1–3, 21]. Începând cu 2009, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat introducerea vaccinurilor împotriva rotavirusului în programele naționale de imunizare (NIP) din fiecare țară și a evidențiat importanța considerării acestei măsuri ca o prioritate de sănătate publică [20, 22]. Pe plan global, sunt licențiată și utilizate două vaccinuri împotriva rotavirusului: Rotarix monovalent (RV1; Glaxo SmithKline) și RotaTaq pentavalent (RV5; Merck and Co). Pentru ambele vaccinuri, studiile clinice și evaluările post-introducere au indicat un gradient de performanță cu eficacitatea vaccinului (EV) variind de la aproximativ 70% până la 100% în țările cu venituri mari și medii superioare până la aproximativ 50% până la 70% în țările cu venituri mici, în special în Africa și Asia [4, 23]. Anual, în Republica Moldova se înregistrează între 16 și 20 000 de cazuri de boli diareice acute, dintre care mai mult de 10 000 sunt de etiologie nedeterminată. În efortul de a elucida povara gastroenteritei cauzate de rotavirus în rândul copiilor, începând cu anul 2008 a fost inițiată supravegherea de tip santinelă în baza protocoalelor generice ale OMS și ținând cont de estimările incidenței pentru țările în curs de dezvoltare. Urmare a implementării sistemului de supraveghere santinelă s-a observat o creștere constantă a ratei de incidență prin infecția cu rotavirus, atingând nivelul de 19,11 cazuri la 100 000 de locuitori în anul 2012, comparativ cu 14,1 în 2011, 13,1 în 2010 și 10,7 în 2009. Cu sprijinul financiar din partea Gavi, Alianța Vaccinului, vaccinarea împotriva rotavirusului (RV1) a fost adăugată la Planul Național de Imunizări al Republicii Moldova în luna iulie 2012. Republica Moldova a fost prima țară cu venituri mici sau medii

din Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății care a introdus vaccinul împotriva rotavirusului. Acest vaccin este oferit gratuit tuturor copiilor prin intermediul Planului Național de Imunizări, fiind administrat în centrele de asistență medicală primară și centrele/cabinetele medicilor de familie. Orientările naționale prevăd ca prima doză de vaccin rotaviral să fie administrată între 2 și 3,5 luni, iar a doua doză între 4 și 7 luni. Având în vedere că Republica Moldova a fost prima țară din subregiunea europeană care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusului, s-a propus efectuarea unei evaluări a impactului introducerii vaccinului rotaviral asupra spitalizărilor asociate cu rotavirus și determinarea eficacității vaccinului rotaviral în țară [19].

Scopul cercetării a constat în prezentarea evidențelor clinico-epidemiologice ale morbidității prin gastroenterită acută de etiologie rotavirală pentru a elucida impactul vaccinului Rotarix®.

Materiale și metode

Supravegherea santinelă. Republica Moldova este o țară cu venituri mici și medii din regiunea europeană a OMS și este un nou stat independent. Populația totală a Moldovei este de aproximativ 4 milioane de locuitori, cu o cohortă anuală de aproximativ 43 000 de nașteri. Supravegherea santinelă pentru gastroenterita cu rotavirus a fost efectuată în două spitale din municipiul Chișinău. Spitalul Municipal de Boli Infecțioase pentru Copii, cu 100 de paturi, a efectuat o supraveghere constantă începând din septembrie 2009. În principal, copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani sunt internați în acest spital. În ianuarie 2021, pentru a cuprinde și sugarii cu vârsta de până la 1 an, Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1, cu 100 de paturi, a fost adăugat la sistemul de supraveghere. Monitorizarea a cuprins copiii cu diaree acută, definită ca prezența a 3 scaune moi într-o perioadă de 24 de ore și cu debut de până la 7 zile înainte de vizita la spital, conform protocolului recomandat de OMS [5]. Supravegherea santinelă s-a desfășurat 24 de ore pe zi în secțiile de urgență și în unitățile de spitalizare, unde s-au înscris toți copiii cu vârsta sub 5 ani, care au fost internați pentru acuze la diaree, începând din datele menționate mai sus, pentru cele două spitale. Serviciul de urgență și registrul de internare au fost folosite pentru a identifica ulterior orice copil cu acuze esențiale de vărsături sau diaree. Probele de scaun în vrac au fost colectate în termen de 48 de ore de la internare și au fost păstrate la o temperatură de 2°C–8°C înainte de a fi transferate săptămânal la laboratorul național. Testarea pentru detectarea rotavirusului a fost efectuată utilizând un imunotest enzimatic disponibil comercial (ProSpecT; Oxoid, Cambridge, Marea Britanie).

După obținerea consimțământului informat în scris, s-au colectat informații demografice de bază. În cazul pacienților, s-au adunat, de asemenea, informații despre caracteristicile clinice, tratament și evoluția bolii prin interviuri cu îngrijitorii acestora.

Istoricul de vaccinare a fost obținut din evidențele ținute la centrele de sănătate sau cabinetele medicului de familie, unde copilului i s-a administrat vaccinul. Dosarele de vaccinare la clinică au fost identificate pe baza numelui participantului, sexului și datei nașterii.

Evaluarea eficacității vaccinului. S-a efectuat un studiu caz-control de eficacitate a vaccinului prin compararea stării de vaccinare a pacienților internați cu rotavirus cu cea a martorilor. Pacienții cazului au fost identificați de către medicii din cadrul rețelei de supraveghere santinelă. Toți copiii eligibili pentru vaccin (născuți de la și după 1 mai 2012), care au fost internați după 1 octombrie 2012 pentru gastroenterită acută, au fost înscriși și li s-a testat scaunul pentru rotavirus. Având în vedere restricțiile de vârstă ale vaccinării împotriva rotavirusului în Republica Moldova, au fost incluse doar cazurile cu vârsta de la 6 luni în sus și s-au exclus copiii cărora li sa administrat o doză de vaccin împotriva rotavirusului în decurs de 14 zile de la internarea în spital. Martorii au fost copiii cu diaree acută care au îndeplinit aceleași criterii de includere ca și pacienții din grupul de lucru, dar ale căror specimene de scaun au fost testate negativ pentru rotavirus. Analiza tendințelor internărilor lunare cu rotavirus în funcție de vârstă a fost efectuată înainte (septembrie 2009 – iulie 2012) și după (anul 1: august 2012 – iulie 2013; anul 2: august 2014 – iulie 2013) introducerea vaccinării cu rotavirus, folosind o serie de analize întrerupte. Un model linear generalizat a fost aplicat pentru datele din seria temporară, presupunând, că lunar numărul de admiteri a fost distribuit Poisson. Am ajustat pentru sezonalitate prin includerea lunii calendaristice și a „spitalului” și am calculat totalul internărilor pentru diaree, luând în considerare cazurile ca expunere. Raportul ratei (RR) de admiteri cu rotavirus în perioada postvaccinală a fost calculat folosind ca indicator o variabilă pentru anul de după introducerea vaccinului împotriva rotavirusului, având ca referință perioada prevaccinare. Modificările ratelor au fost investigate pe grupe de vârstă (mai mic sau egal cu 11 luni, 12–23 luni, 24–59 luni), deoarece acoperirea vaccinală în primii ani ai Programului de imunizare și ratele de îmbolnăvire variau semnificativ în funcție de vârstă.

Rezultate

Analiza caz-control. Obiectivul nostru principal a fost de a estima eficiența vaccinului (EV) cu 1 sau 2 doze de Rotarix® (RV1) împotriva spitalizării

cu rotavirus. Pentru obiectivele secundare, am estimat, de asemenea, EV stratificată în funcție de vârstă (6-11 luni și 12-23 de luni) și numărul de doze de vaccin primite (doar 1 și exact 2). În plus, pentru a investiga un potențial gradient de protecție în funcție de severitate, am repetat toate analizele pentru EV împotriva spitalizării cu rotavirus moderat până la sever, definită ca internare în spital cu rotavirus detectat în scaun prin imunotest enzimatic și cu un scor de severitate clinică ≥ 10 pe o modificare de 20 de puncte. Scala de punctaj Vesikari [6].

Pentru a estima EV, am utilizat modele de regresie logistică necondiționată pentru a calcula cotele de vaccinare în funcție de starea pacientului cu rotavirus, cu intervale de încredere (IC) de 95% asociate [7]. Toate modelele au fost ajustate pentru vârstă și spitalul de internare. EV a fost calculată ca $(1 - \text{odds ratio} \times 100\%)$. Semnificația statistică a fost desemnată ca o valoare $P < 0,05$. Pentru analize, am utilizat software-ul Stata versiunea 13.0 (StataCorp, College Station, Texas).

Acoperirea cu cel puțin o doză de RV1 în rândul cazurilor martor (rotavirus negativ) a cunoscut o creștere semnificativă. Înainte de introducerea vaccinului (iulie 2012), nivelul de acoperire era neglijabil, însă în primul an după vaccinare, acesta a crescut la 20%, iar în al doilea an la 40% în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani (*figura 1*).

La copiii cu vârsta sub un an, acoperirea RV1 a crescut de la 35% în primul an la doar 55% în al doilea an. Vaccinarea a fost în general oportună, prima doză fiind administrată între săptămânile a opta și a 15-a de viață pentru 88,3% dintre copiii vaccinați, iar a doua doză între săptămânile 16 și 35 de viață pentru 96,1% dintre aceștia.

Dinamica ponderii cazurilor pozitive de gastroenterocolită acută virală la copii a oscilat între 27,2% în anul 2008 și 46,1% în anul 2011. Odată cu implementarea vaccinului Rotarix® în anul 2012, ponderea cazurilor pozitive de infecție rotavirală a scăzut considerabil cu 6,9 ori, ajungând de la 46,1% în anul 2011 la 6,7% în anul 2019.

Tendințele infecției cu rotavirus. Cazurile de spitalizare asociate cu rotavirus au scăzut după introducerea vaccinului (*figura 2*). În primul și în al doilea an de la introducerea vaccinării, procentul internărilor pozitive pentru rotavirus a scăzut de la 45% în perioada prevaccinală la 25% (RR, 0,64 [95% CI, .56–.74]) și, respectiv, la 14% (RR, 0,33 [95% CI, .22–.52]) în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani.

Acest fapt a fost cel mai pronunțat în rândul copiilor cu vârsta sub un an, printre care prevalența rotavirusului a scăzut de la 28% în perioada prevaccinare la 14% (reducere a ratei, 79% [IC 95%, 34%–64%]) și 6% (rata reducerea, 73% [95% CI, 53%–84%])

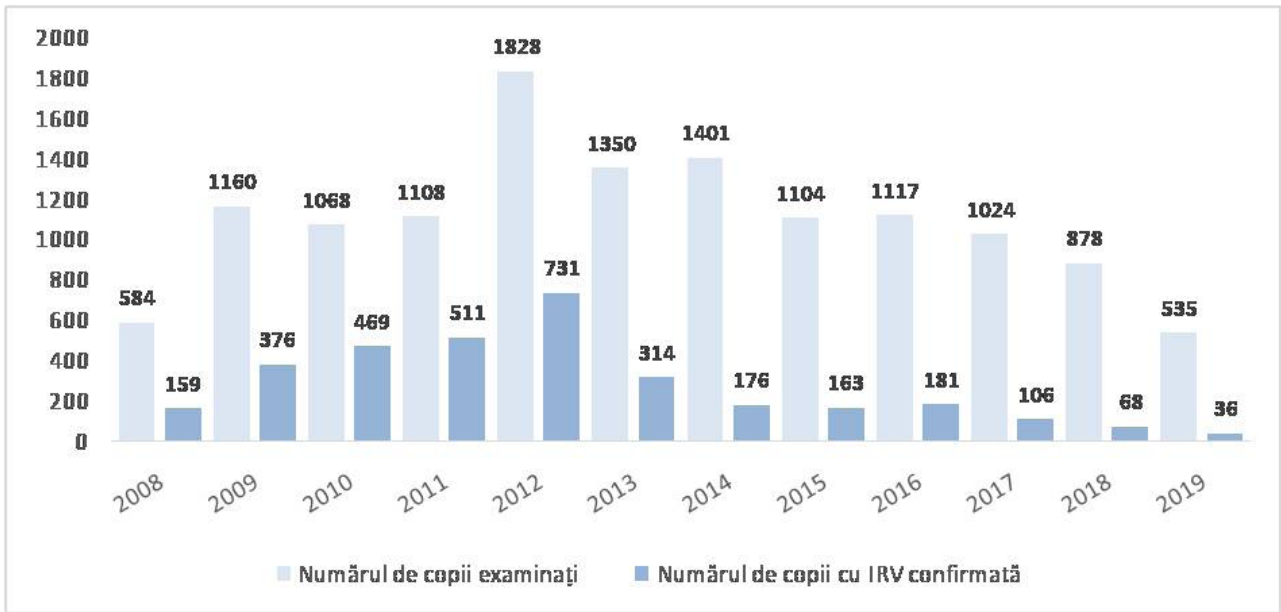


Figura 1. Numărul copiilor sub 5 ani internați cu diaree acută și testați pozitiv pentru infecția rotavirală, Republica Moldova 2008 – 2019.

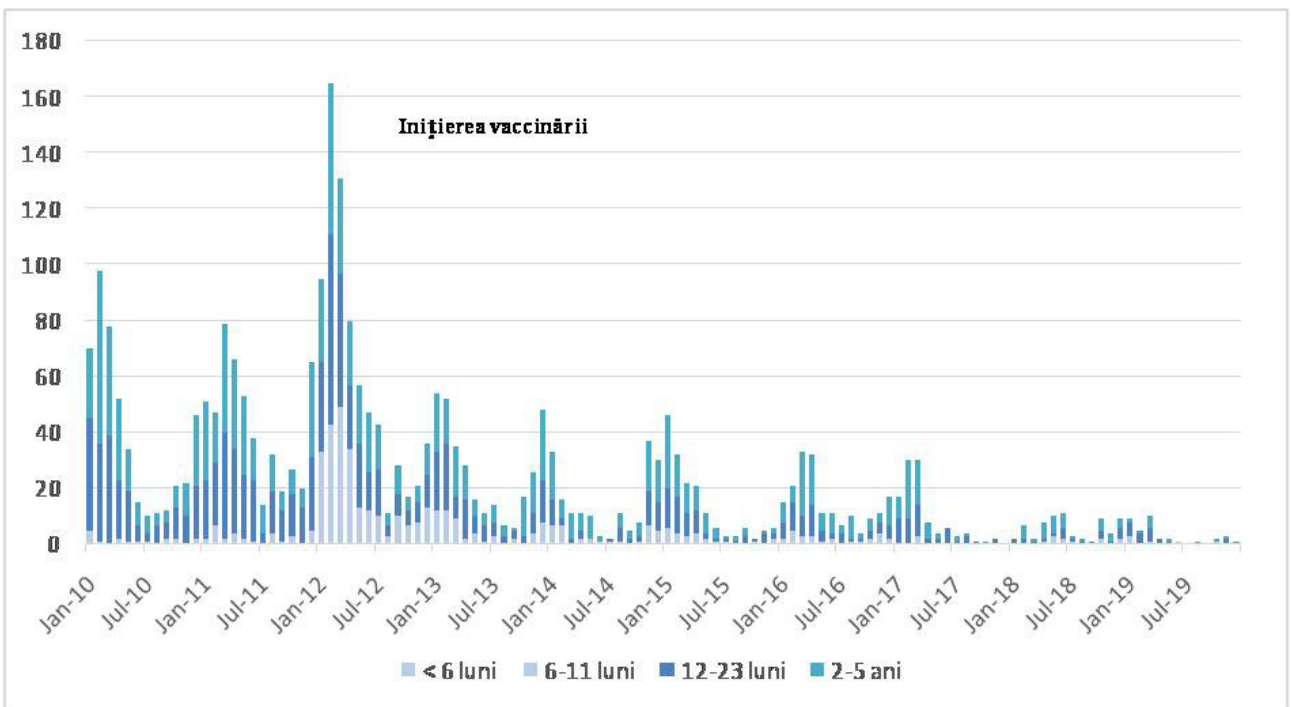


Figura 2. Numărul lunar de cazuri cu infecție rotavirală în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani din Republica Moldova în perioada anilor 2010 – 2019.

în primul și, respectiv, al doilea an postvaccinare. Prevalența rotavirusului a scăzut, de asemenea, în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, de la 48% în perioada prevaccinare la 33% (reducere a ratei, 25% [95% CI, 14%–35%]) și 13% (reducere a ratei, 75% [95% CI, 55%–86%]) în primul și, respectiv, al doilea an postvaccinare, și a scăzut în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 24–59 de luni, de la 53% prevaccinare la 33% (reducere a ra-

tei, 32% [95% CI, 22%–41]. %) și 22% (reducere a ratei, 55% [95% CI, 30%–72%]) în primul și, respectiv, al doilea an postvaccinare.

S-a observat și o reducere semnificativă a numărului de cazuri pozitive în rândul copiilor care nu erau eligibili pentru a fi vaccinați (vârsta 12-59 luni în anul 1 și vârsta 24-59 luni în anul 2). De facto, nivelul redus (adică, 1 – RR) în rândul tuturor grupelor de vârstă în toți anii postvaccinare a fost mai

mare decât acoperirea vaccinală în rândul martoriilor, ceea ce sugerează beneficii indirecte (figura 3). În perioada prevaccinării și în primul an postvaccinare, vârsta medie a cazurilor de rotavirus a fost de 20 de luni (intervalul intercuartilic (IQR), 14–31 și, respectiv, 13–22 luni), în timp ce în al doilea an, vârsta medie a fost de 23 de luni (IQR 14–36 luni) în Spitalul Clinic Municipal de Boli Infecțioase pentru Copii, care a efectuat în mod constant supravegherea copiilor de 1 până la 4 ani.

Eficacitatea vaccinului din studiul caz-control.

Un total de 1433 de copii au fost înrolați în studiul caz-control, dintre care 995 (69%) aveau vârste cuprinse între 6 și 23 de luni; 957 dintre aceștia au prezentat o probă de scaun (96%), dintre care 857 au fost testați negativi (89,5%; martori) și 100 au fost testați pozitivi (10,5%; cazuri) pentru rotavirus, dintre care 67 (67%) au fost cazuri moderate până la severe (figura 3). Din acești copii eligibili, statutul de vaccinare documentat a fost disponibil pentru 914 (96%). Controalele și cazurile au fost similare în ceea ce privește vârsta, statutul de vaccinare documentat și reședința; controalele au avut un scor de severitate semnificativ mai mic decât cazurile (8,8 și, respectiv, 10,4, $P < 0,001$).

cu rotavirus și 82% (IC 95%, 63%–91%) împotriva spitalizării cu rotavirus moderat până la sever. Eficiența vaccinului a crescut odată cu creșterea severității cazului.

EV pentru un curs complet cu 2 doze împotriva spitalizării cu rotavirus (79% [95% CI, 62%–88%]) s-a dovedit mai mare decât o singură doză (60% [95% CI, 4%–85%]), deși această diferență nu a fost semnificativă statistic ($P = .39$). De asemenea, s-a observat că eficacitatea vaccinului împotriva spitalizării cu rotavirus a fost mai mare în primul an de viață (84% [95% CI, 67%–92%]) comparativ cu al doilea an de viață (46% [95% CI, -16% până la 75%]), deși și această diferență nu a avut semnificație statistică ($P = .23$).

Pentru toate analizele efectuate, a existat o valoare ne semnificativă mai mare a EV împotriva cazurilor moderate și severe de rotavirus, comparativ cu celelalte cazuri de spitalizare. De exemplu, eficacitatea vaccinului pentru un curs complet cu două doze împotriva cazurilor moderate și severe a fost de 84% (IC 95%, 64%–93%), comparativ cu 79% (IC 95%, 62%–88%) împotriva tuturor spitalizărilor din cauza rotavirusilor.

Obiectivul principal a fost de a estima EV cu

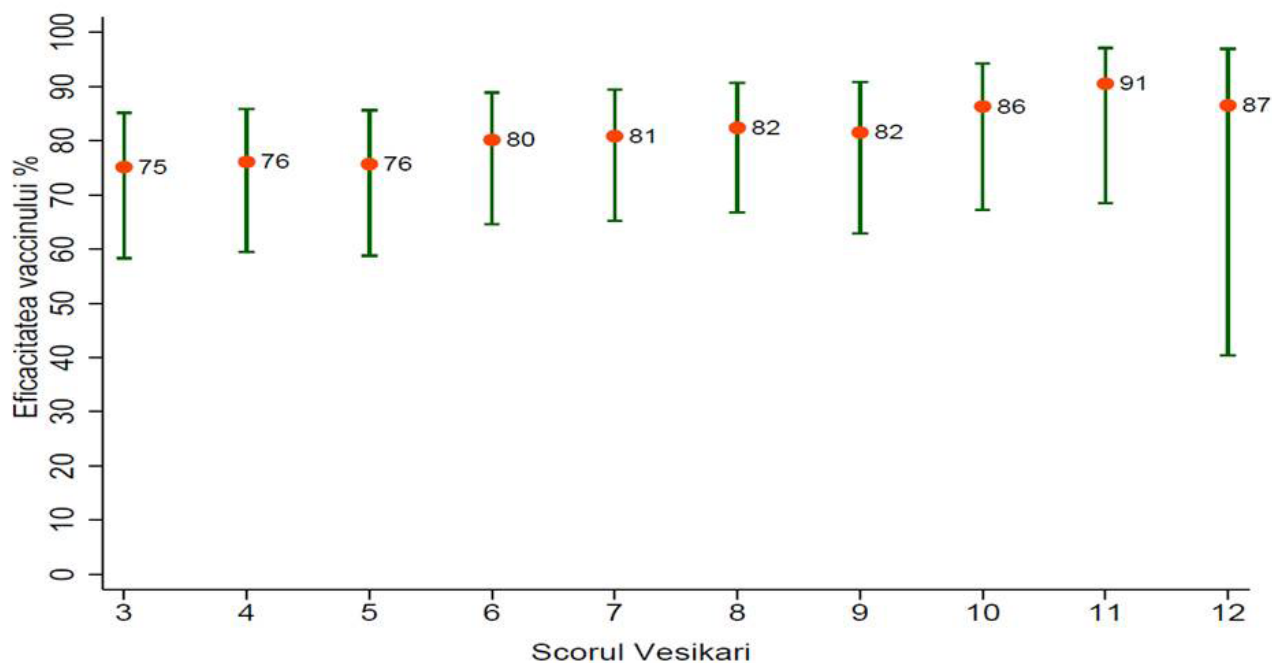


Figura 3. Eficacitatea vaccinului prin morbiditatea cu rotavirus în Republica Moldova exprimate prin Scorul Vesikari de severitate clinică la copii din studiu.

Cincizeci și doi la sută din controale (422/819), 21% din cazuri (20/95) și 16% (10/62) dintre cazurile moderate până la severe au primit cel puțin 1 doză de vaccin. În general, EV cu una sau mai multe doze a fost de 75% (IC 95%, 58%–85%) împotriva spitalizării

una sau două doze de RV1 împotriva spitalizării cauzate de rotavirus. Pentru obiectivele secundare, am estimat, de asemenea, EV stratificată în funcție de vârstă (6–11 luni și 12–23 de luni) și dozele de vaccin primite (doar una și exact două). Pentru a investiga

un potențial gradient de protecție în funcție de severitate, am repetat toate analizele pentru EV împotriva spitalizării cazurilor cu rotavirus moderat până la sever, definită ca internare în spital cu rotavirus detectat în scaun prin testul imunoenzimatic și cu un scor de severitate clinică mai mare sau egal cu 10 pe o modificare de 20 de puncte. Scala de punctaj Vesikari [6].

Pentru a estima eficacitatea vaccinului, am folosit modele de regresie logistică necondiționată pentru a calcula cotele de vaccinare în funcție de starea pacientului cu rotavirus, cu intervale de încredere (IC) de 95% asociate [7]. Toate modelele au fost ajustate pentru vârstă și spitalul unde s-au înregistrat cazurile. Eficacitatea vaccinului a fost calculată ca $(1 - \text{odds ratio} \times 100\%)$. Semnificația statistică a fost desemnată ca o valoare $P < 0,05$. Analizele au fost efectuate cu ajutorul software-ului Stata versiunea 13.0 (StataCorp, College Station, Texas).

Discuții

Republica Moldova a fost prima țară din Regiunea Europeană a OMS care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusului în programul său de imunizare de rutină a copiilor. Rezultatele obținute indică în mod constant un impact semnificativ al programului asupra bolii cu rotavirus la copiii mici din Chișinău, Republica Moldova. Eficiența vaccinului cu două doze a fost destul de mare, de 79% împotriva spitalizării cu rotavirus și 84% împotriva spitalizării din cauza bolii severe. În general, numărul de spitalizări cu rotavirus a scăzut cu două treimi în al doilea an de la implementarea programului de vaccinare, indicând că vaccinul a avut un impact pozitiv. Scăderile cele mai semnificative s-au înregistrat în rândul cohortelor vaccinate, adică copiii cu vârsta de până la 1 an în primul an și mai mici de 2 ani în al doilea an de la implementare. În plus, s-au observat scăderi clare ale spitalizărilor cu rotavirus pentru toți copiii cu vârsta de până la 5 ani, inclusiv în cohortele nevaccinate, ceea ce sugerează existența unei protecții indirecte rezultată din imunizarea sugarilor.

Un punct forte al acestui studiu este combinația de date de supraveghere și de control de caz, ceea ce ne-a permis să analizăm atât tendințele în timp, cât și protecția oferită de vaccinuri. Având colectate timp de trei ani date de supraveghere înainte de introducerea vaccinului, am putut să facem tranziția pentru a efectua un studiu caz-control, adăugând o colecție de date din istoricul vaccinării de la toți subiecții înscriși eligibili. În comparație cu controalele din comunitate sau din spital, controalele negative la test au avantajele de a fi relativ ușor de recrutat, de a avea un comportament de căutare

de îngrijire similar cu cazurile și o probabilitate mai mică de părtinire în stabilirea stării de vaccinare, deoarece echipa de studiu nu deține informații cu privire la subiecți/stare caz/control.

Este important să menționăm că există anumite limite ale generalizării rezultatelor acestui studiu. În primul rând, supravegherea noastră a fost concentrată în municipiul Chișinău, unde locuiește aproximativ un sfert din populația totală a Republicii Moldova. Această concentrare poate face ca rezultatele să nu fie reprezentative pentru zonele rurale din întreaga țară. În al doilea rând, am avut date limitate privind tendințele de spitalizare la copiii cu vârsta de până la un an. Pentru a obține un număr suficient de subiecți și a evalua eficacitatea vaccinului în acest grup de vârstă, am adăugat un al doilea loc de supraveghere la un spital de copii în ianuarie 2012. Cu toate acestea, având date istorice limitate privind tendințele în acest grup de vârstă, interpretarea rezultatelor ar putea fi afectată. În al treilea rând, pragul de admitere în spitalele din Republica Moldova poate varia, ceea ce înseamnă că sunt internate cazuri de la ușoare până la cele mai severe, care ar putea primi îngrijiri în sistemul de sănătate. Pentru a evalua corect eficacitatea vaccinului, am analizat separat cazurile de spitalizare cu rotavirus și cazurile moderate până la severe. Într-adevăr, am constatat o eficacitate mai mare de 82% împotriva bolilor severe. Această valoare este în concordanță cu estimările de protecție împotriva spitalizării și a bolilor severe în mediile cu venituri medii și mari [8]. Faptul că eficacitatea vaccinului a fost mai mică în ceea ce privește toate cazurile de spitalizare cu rotavirus în această țară sugerează că vaccinurile împotriva rotavirusului sunt cele mai eficiente în prevenirea formelor severe ale bolii [8].

Este bine stabilit că vaccinurile împotriva rotavirusului sunt mai puțin eficiente în mediile cu venituri mici decât în mediile cu venituri mai mari. Cu toate acestea, motivele specifice care stau la baza acestui fenomen sunt încă neclare. În ciuda faptului că Republica Moldova are venituri mai mici decât în țări precum El Salvador, Brazilia, Bolivia și Columbia, estimarea punctuală a EV împotriva rotavirusului în Moldova este mai mare (82%) decât în oricare dintre aceste națiuni din America Latină (76%, 40%–77%, 72%, respectiv, 2%) [9–13]. Estimarea RV1 EV în 2 doze din Moldova, în special împotriva bolilor severe la 84% (IC 95%, 65%–93%), este similară cu estimările eficacității vaccinului din alte țări cu mortalitate scăzută (în straturile de mortalitate A și B ale OMS), unde EV este de 85% (95% CI, 80%–88%) pe baza analizei cumulate a 8 studii, inclusiv peste 32 000 de participanți [8].

Deși doar 55% din cohorta de nașteri au fost vaccinate până în al doilea an post-vaccinare și cu o EV totală de 75%, efectul direct maxim al vaccinării ar fi o reducere cu 41% a ratei de îmbolnăvire ($55\% \times 75\%$). Cu toate acestea, am observat o reducere medie pe perioada de 2 ani de 61% în rândul copiilor cu vârsta de până la un an și de 52% la cei cu vârsta de până la 5 ani. În mod similar, în Statele Unite, în al doilea an de impact al vaccinului, reducerile așteptate doar pe baza efectelor directe au fost de 49%, comparativ cu reducerile observate de până la 89%. În mai multe țări, inclusiv Statele Unite, El Salvador, Australia, Austria și Belgia, s-a observat o reducere a spitalizărilor cu rotavirus la grupurile mai în vârstă, nevaccinate [14-17]. În majoritatea situațiilor, aceste reduceri au fost observate pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni, dar în Australia și Statele Unite există date care sugerează că aceste beneficii indirecte se extind și la copiii mai mari și la adulți [14, 16, 18]. Protecția indirectă împotriva vaccinării împotriva rotavirusului este rezultatul întreruperii transmiterii prin reducerea incidenței în rândul sugarilor și, prin urmare, prin reducerea expunerii grupurilor de vârstă nevaccinate și/sau mai în vârstă la sugarii infectați.

Studiul de cercetare a adus o contribuție semnificativă la cunoașterea infecției cu rotavirus din perspectivă clinică și epidemiologică. Rezultatele obținute pe o perioadă extinsă de timp (anii 2008 - 2019) sunt deosebit de importante și merită să fie atent analizate și implementate în practică. Totodată, monitorizarea continuă a eficienței vaccinului în populație este esențială pentru a evalua cât de bine funcționează vaccinul pe termen lung și pentru a identifica eventualele schimbări în prevalența tulpinilor de rotavirus. Continuarea monitorizării și supravegherii santinelă a bolilor diareice, inclusiv a cazurilor de gastroenterită cauzate de rotavirus, este relevantă pentru a evalua eficacitatea programului de vaccinare și pentru a detecta eventualele creșteri sau modificări în incidența infecțiilor. Informarea adecvată a părinților și a personalului medical cu privire la importanța vaccinării împotriva rotavirusului în cadrul sistemului primar de sănătate poate contribui la creșterea acoperirii vaccinale. Conștientizarea beneficiilor vaccinării poate contribui esențial la reducerea morbidității prin infecția cu rotavirus. O colaborare intersectorială între instituțiile de sănătate este esențială pentru succesul programului de vaccinare împotriva rotavirusului. Aceasta implică schimbul de informații relevante, distribuția eficientă a vaccinului și asigurarea unei acoperiri optime pentru toate categoriile de copii eligibili.

Concluzii

1. Implementarea vaccinării împotriva rotavirusului în Programul Național de Imunizare din Republica Moldova a avut un impact semnificativ și robust (87%, pe termen mediu), iar eficiența vaccinării a fost clar demonstrată.

2. Chiar și cu o acoperire vaccinală modestă (de doar 55% la copiii cu vârsta de până la un an), există potențial pentru reducerea suplimentară a morbidității prin vaccinul anti-rotavirus în Republica Moldova, susținută de Organizația Mondială a Sănătății prin continuarea supravegherii santinelă a infecției cu rotavirus.

3. Datele timpurii privind impactul arată clar necesitatea încurajării implementării vaccinului rotaviral în programele naționale ale țărilor din regiune.

4. Supravegherea santinelă a gastroenteritei cu rotavirus este în derulare și justificată în Republica Moldova pentru a monitoriza absorbția vaccinului și a evalua beneficiile pe termen mediu și lung.

Mulțumiri

Este o onoare și o deosebită încredere acordată de Biroul Regional de țară al Organizației Mondiale a Sănătății pentru selectarea noastră ca parteneri de colaborare în realizarea Programului Național de studiere clinico-epidemiologică a infecției rotavirale ca etapă incipientă de selectare și implementare a vaccinului Rotarix® în Programul Național de Imunizări și evaluarea impactului vaccinal asupra morbidității infecției cu rotavirus la copii. Aceste frumoase realizări, atinse pe parcursul a 15 ani, au fost posibile datorită exigenței, responsabilității și profesionalismului colaboratorilor din instituțiile IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii Nr.1 și IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, precum și din Agenția Națională pentru Sănătate Publică (în special Direcția de cercetare și inovare în domeniul sănătății publice; Direcția de diagnostic de laborator în sănătate publică; Secția de supraveghere epidemiologică a bolilor cu factor de transmitere alimentar și hidric; Secția de supraveghere epidemiologică a bolilor prevenibile prin vaccinare și depozitul național de vaccinuri). Aducem sincere mulțumiri și plecăciune pentru munca depusă în realizarea acestor nobile obiective, care au avut un impact semnificativ în îmbunătățirea sănătății copiilor și a populației în general.

Declarație de conflict de interese. Autorul declară lipsa oricăror conflicte de interese legate de acest studiu.

Declarația de finanțare. Cercetarea este realizată în cadrul proiectului de cercetare, ciclul III de doctorat, cu titlul: „Optimizarea supravegherii și controlului infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării”.

Bibliografie

1. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:136–41. [PubMed: 22030330].
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379:2151–61. [PubMed: 22579125].
3. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385:430–40. [PubMed: 25280870].
4. Yen C., Tate J.E., Hyde T.B. et al. Rotavirus vaccines: current status and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10:1436–48. [PubMed: 24755452].
5. World Health Organization. Generic protocols for (i) hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Geneva, Switzerland. 2002. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67743/1/WHO_v-b_02.15_eng.pdf.
6. Ruuska T., Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:259–67. [PubMed: 2371542].
7. Hosmer D.W., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley, 2000.
8. Soares-Weiser K., Macle hose H., Bergman H. et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD008521. [PubMed: 23152260].
9. de Palma O., Cruz L., Ramos H. et al. Effectiveness of rotavirus vaccination against childhood diarrhoea in El Salvador: case-control study. *BMJ* 2010; 340:c2825. [PubMed: 20551120].
10. Justino M.C., Linhares A.C., Lanzieri T.M. et al. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine against hospitalization for severe G2P[4] rotavirus gastroenteritis in Belem, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 396–401. [PubMed: 21150692].
11. Patel M.M., Patzi M., Pastor D. et al. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine in Bolivia: case-control study. *BMJ* 2013; 346:f3726. [PubMed: 23783434].
12. Ichihara M.Y., Rodrigues L.C., Teles Santos C.A. et al. Effectiveness of rotavirus vaccine against hospitalized rotavirus diarrhoea: a case-control study. *Vaccine* 2014; 32:2740–7. [PubMed: 24508336].
13. Cotes-Cantillo K., Paternina-Caicedo A., Coronell-Rodriguez W. et al. Effectiveness of the monovalent rotavirus vaccine in Colombia: a case-control study. *Vaccine* 2014; 32:3035–40. [PubMed: 24699470].
14. Gastanaduy P.A., Curns A.T., Parashar U.D., Lopman B.A. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA* 2013; 310:851–3. [PubMed: 23982372].
15. Yen C., Armero Guardado J.A., Alberto P. et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhoea following rotavirus vaccination in El Salvador. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(1 suppl):S6–10. [PubMed: 21048524].
16. Buttery J.P., Lambert S.B., Grimwood K. et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's national childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(1 suppl):S25–9. [PubMed: 21183837].
17. Paulke-Korinek M., Kundi M., Rendi-Wagner P. et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; 29:2791–6. [PubMed: 21320539].
18. Standaert B., Gomez JA, Raes M., Debrus S., Velazquez FR, Postma MJ. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data. *PLoS One* 2013; 8:e53864. [PubMed: 23349754].
19. Gheorghita S., Birca L., Donos A., Annemarie Wasley, Birca I., Cojocar R., Melnick A., Ciobanu S., Mosina L., Margaret M. Cortese, Umesh D. Parashar and Ben Lopman. Impact of rotavirus vaccine introduction and vaccine effectiveness in the Republic of Moldova. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2016, 62 (Suppl 2), 140-146, ISSN 1058-4838. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1209> (IF: 8.216).
20. Bîrcă I., Alsaliem T., Spînu C., Donos A., Burduniuc O. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției rotavirale la copiii sugari în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 33-35
21. Donos A., Spînu C., Alsaliem T., Gheorghită S. și alții. Boala diareică acută virală la copii. Editura PIM, Iași, România, 2021. ISBN 978-606-13-6648-4. 166 pagini.
22. Juravliov T., Bîrcă I., Spînu C., Birca L., Rusu G., Căterinciuc N., Cornilova S., Tatarciuc R. Caracteristica clinico-epidemiologică și particularitățile molecular-genetice ale infecției rotavirale în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 97-100.
23. Alsaliem T. Impactul clinico-epidemiologic urmare a vaccinării în infecția cu rotavirusuri la copii sugari. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale. Editura „PRINT-CARO”, 2020, 30 pagini.

Ion Bîrcă, șef secție,
 Agenția Națională pentru Sănătate Publică,
 tel.: 068011149,
 e-mail: ion.birca@ansp.gov.md